

## NEW HETEROCYCLIC DERIVATIVE

## NEW HETEROCYCLIC DERIVATIVE

Patent Number: JP6239864  
Publication date: 1994-08-30  
Inventor(s): OKU TERUO; others: 05  
Applicant(s):: FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP6239864  
Application Number: JP19930025607 19930215  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D487/04  
EC Classification:  
EC Classification:  
Equivalents:

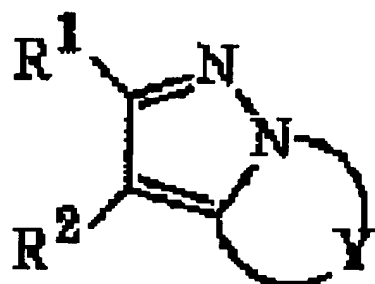
---

### Abstract

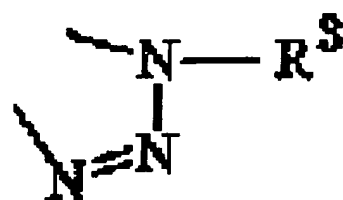
---

**PURPOSE:** To obtain the subject new compound useful as a medicine for preventing and improving an interleukin 1 (IL-1)-related disease such as rheumatoid arthritis or arthrosis deformans.

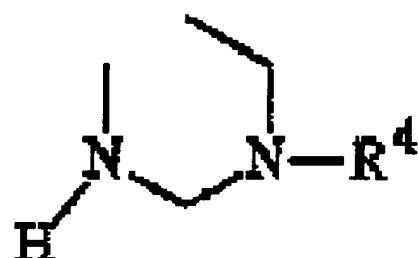
**CONSTITUTION:** A compound of formula I [R<1> is an aryl or a heterocyclic group; R<2> is an aryl or a heterocyclic group; Y is formula II to V (R<3> is a lower alkyl; R<4> is a hydroxy-lower-alkyl or an ar(lower)alkyl, etc.; R<5> is a lower alkylthio group; R<6> is H or an ar(lower)alkyl group)], e.g. 5-(N'-ethoxycarbonylthioureido)-3-(4-fluorophenyl)-4-(pyridin-4-yl)pyrazole. The compound of formula I is synthesized by allowing a cyclization reaction of a compound of formula VI to take place. In addition, it is expected that this compound exhibits an inhibitory effect on tumor necrosis factor (TNF) production.



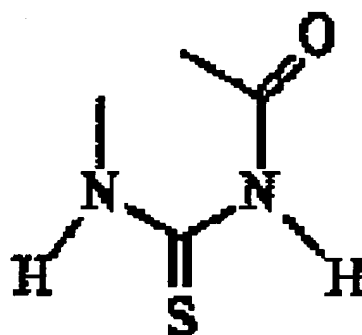
I



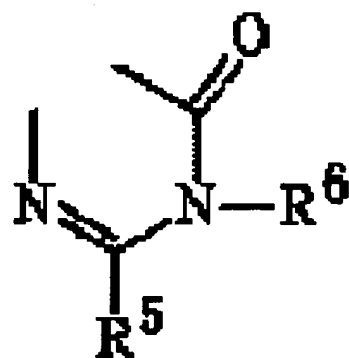
II



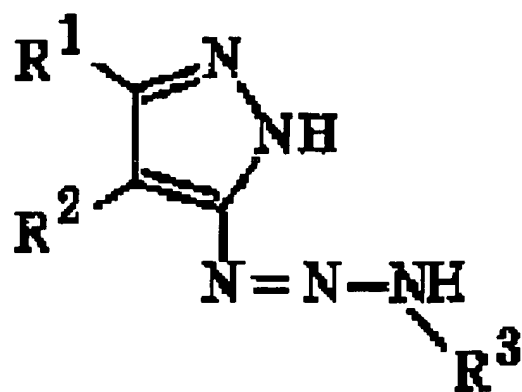
III



IV



V



VI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-239864

(43) 公開日 平成6年(1994)8月30日

(51) IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 3 6	7019-4C		
	1 4 1	7019-4C		
// A 6 1 K 31/415	A B G			
	A E D	7431-4C		
31/53	A B A	7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

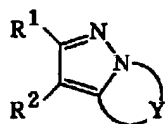
(21) 出願番号	特願平5-25607	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成5年(1993)2月15日	(72) 発明者	奥 照夫 茨城県つくば市緑が丘8-2
		(72) 発明者	川合 吉夫 茨城県牛久市上柏田3-33-14
		(72) 発明者	丸澤 宏 神奈川県横浜市港北区勝田南1-1-31-402
		(72) 発明者	山崎 斉 茨城県つくば市土田4-15-203
		(74) 代理人	弁理士 関 英男 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規複素環誘導体

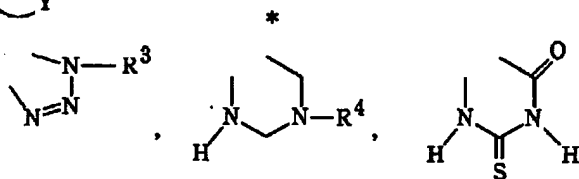
(57) 【要約】

【構成】 一般式:

【化1】

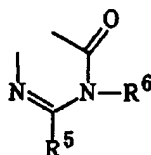


\* 【式中、R<sup>1</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、R<sup>2</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、Yは  
【化2】



および

【化3】



から選ばれる二価の基、をそれぞれ意味する] で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩。

【効果】 この化合物は強力なインターロイキン1 (I L-1) 産生阻害作用を有するためI L-1介在性疾患の予防薬ならびに治療薬として有用である。

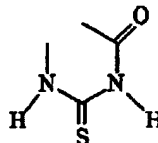
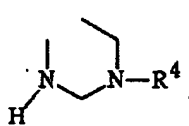
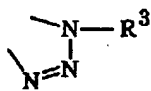
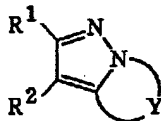
1

2

【特許請求の範囲】

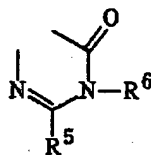
【請求項1】 一般式：

【化1】



および

【化3】

【式中、R<sup>3</sup> は低級アルキル基、

R<sup>4</sup> はヒドロキシ（低級）アルキル基、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、アル（低級）アルキル基、または複素環（低級）アルキル基、

R<sup>5</sup> は低級アルキルチオ基およびR<sup>6</sup> は水素またはアル（低級）アルキル基を意味する）から選ばれる二価の基、をそれぞれ意味する】で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、強力なインターロイキン1（IL-1）産生阻害作用を有した腫瘍壊死因子（TNF）産生阻害作用を有することが期待される新規ピラゾール誘導体に関するものであり医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】ピラゾール誘導体は知られているが、この発明の下記の一般式（I）で示されるピラゾール誘導体は知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】インターロイキン1（IL-1）産生阻害作用を有し、医薬として有用な化

\*【式中、R<sup>1</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、

R<sup>2</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、

Yは

【化2】

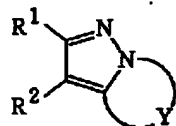
合物は知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】この発明は新規ピラゾール誘導体およびその塩に関する。さらに詳細には、この発明は強力なインターロイキン1（IL-1）産生阻害作用を有する新規かつ有用なピラゾール誘導体を提供することである。本発明の他の目的は前記ピラゾール誘導体およびその塩の製造法を提供することである。本発明のさらに他の目的は前記ピラゾール誘導体またはその医薬として許容される塩を含有する医薬組成物を提供することである。本発明のいま一つの目的はヒトおよび動物におけるIL-1介在性疾患、たとえば慢性炎症性疾患、各種自己免疫疾患、敗血病起因の臓器傷害などの予防薬ならびに治療薬としての前記ピラゾール誘導体またはその医薬として許容される塩の用途を提供することである。

【0005】本発明の目的化合物であるピラゾール誘導体は新規であり、下記的一般式（I）で表わすことができる。

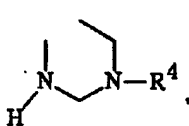
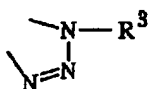
【化4】



(I)

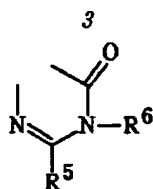
【式中、R<sup>1</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、R<sup>2</sup> は適当な置換基を有していてもよいアリール基または複素環基、Yは

【化5】



および

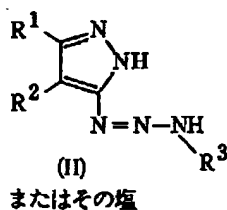
【化6】



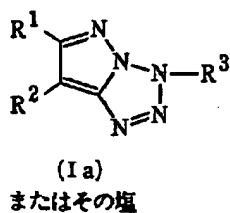
(式中、 $R^3$  は低級アルキル基、 $R^4$  はヒドロキシ (低級) アルキル基、保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基、アル (低級) アルキル基、または複素環 (低級) アルキル基、 $R^5$  は低級アルキルチオ基および  $R^6$  は水素またはアル (低級) アルキル基を意味する) から選ばれる二価の基、をそれぞれ意味する]。本発明の目的化合物 (I) は下記の諸方法によって製造することができる。

## 【0006】製造法 (1)

【化7】

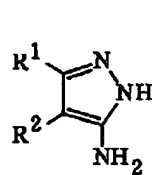
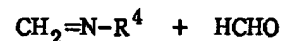
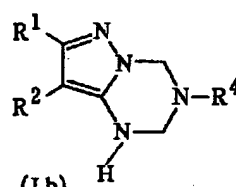


環化反応



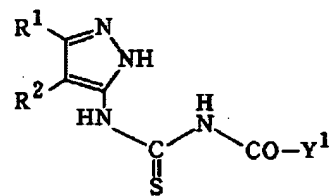
## 【0007】製造法 (2)

【化8】

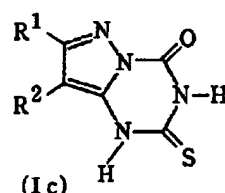
(III)  
またはその塩(IV) (V)  
またはその塩(Ib)  
またはその塩

## 【0008】製造法 (3)

【化9】

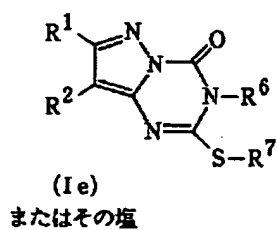
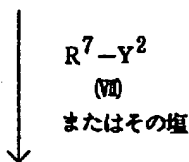
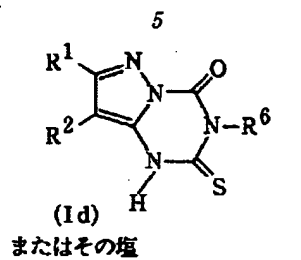
(VI)  
またはその塩

環化反応

(Ic)  
またはその塩

## 【0009】製造法 (4)

【化10】

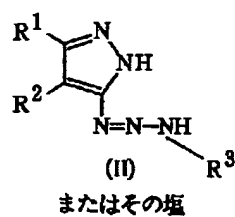
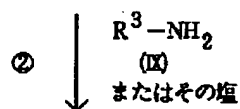
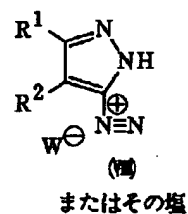
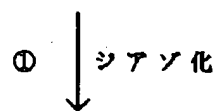
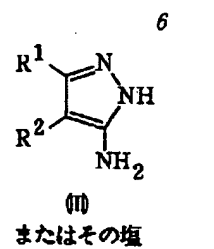


【上記各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^7$  は低級アルキル基、 $Y^1$  および  $Y^2$  は脱離基を意味する】。原料化合物 (I I) (I I I) および (V I) またはそれらの塩は下記の諸方法によって製造することができる。

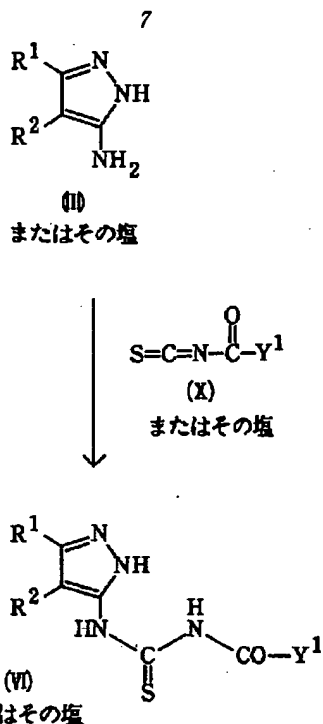
【0010】製造法 (A)

【化11】

20

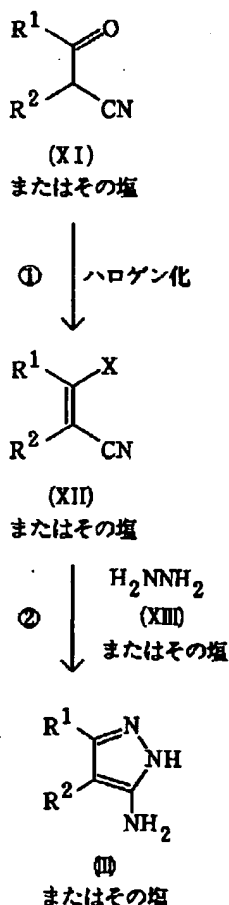


30 【0011】製造法 (B)  
【化12】



【0012】製造法 (C)

【化13】



8

【上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{Y}^1$  はそれぞれ前記定義の通りであり、 $\text{W}^-$  は酸残基および  $\text{X}$  はハロゲンを意味する】。

【0013】目的化合物 (I) の好適な医薬として許容される塩とは慣用の無毒性の塩であって、たとえばアルカリ金属塩 (たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩などの無機塩基との塩；有機アミン塩 (たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩など) などの有機塩基との塩；無機酸付加塩 (たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など)；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩 (たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)；塩基性または酸性アミノ酸 (アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩などの塩基との塩または酸付加塩を挙げることができる。

【0014】本明細書の前記および後期の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6、好ましくは1ないし4個を意味する。好適な「低級アルキル基」ならびに「ヒドロキシ (低級) アルキル基」、「保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基」、「アル (低級) アルキル基」、「(低級) アルキルチオ基」および「複素環 (低級) アルキル基」における「低級アルキル部分」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖または分枝状のものを挙げることができ、なかでも好ましいのは  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルキルである。好適な「複素環基」ならびに「複素環 (低級) アルキル基」における「複素環部分」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。特に好ましい複素環基としては、

【0015】窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN酸化物、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど) など；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員) の飽和複素単環基、たとえばピペリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルな

ど；

【0016】窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；酸素原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドノニルなど；

【0017】酸素原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど；硫黄原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジアゾリルなど；硫黄原子1または2個および窒素原子1または3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；

【0018】硫黄原子1または2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニルなど；硫黄原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；酸素原子1個および硫黄原子1または2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチエニルなど；硫黄原子1または2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチエニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1または2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチエニルなど、などを挙げることができる。

【0019】好適な「アシル」としては、カルバモイル、脂肪族アシル基および芳香族を有するアシル基（芳香族アシルと称す）または複素環を有するアシル基（複素環アシルと称す）を挙げることができる。前記アシルの好適な例としては、以下のものが挙げられる。カルバモイル；脂肪族アシル、たとえば低級または高級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、

ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、エイコサノイルなど）；低級または高級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど）；低級または高級アルカンスルホニル（たとえばメタンスルホニル、エタンスルホニルなど）；低級または高級アルコキシルホニル（たとえばメトキシルホニル、エトキシルホニルなど）；など、

【0020】芳香族アシル、たとえばアロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど）；アル（低級）アルカノイル（たとえばフェニル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど）、ナフチル（低級）アルカノイル（たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど）など）；アル（低級）アルケノイル（たとえばフェニル（低級）アルケノイル（たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど）、ナフチル（低級）アルケノイル（たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなど）など）；アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばフェニル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニルなど）など）；アリールオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど）；アリールオキシ（低級）アルカノイル（たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど）；アリールカルバモイル（たとえばフェニルカルバモイルなど）；アリールチオカルバモイル（たとえばフェニルチオカルバモイルなど）；アリールグリオキシロイル（たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど）；アレールスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など；

【0021】複素環アシル、たとえば複素環カルボニル；複素環（低級）アルカノイル（たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど）；複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；複素環グリオキシロイル（たとえばチアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイルなど）などであり、前記「複素環カルボニル」、「複素環（低



級)アルカノイル」、「複素環(低級)アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」における好適な「複素環部分」としては、先に述べたものと同じものを挙げることができる。

【0022】好適な「アリール」ならびに「アル(低級)アルキル」、における「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニルである。

【0023】「好適な置換基を有していてもよいアリール」における好適な「置換基」としては、低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシルなど)、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*t*-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)、低級アルケニル(たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4-ペンテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニルなど)、低級アルキニル(たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1または2または3-ブチニル、1または2または3または4-ペンチニル、1または2または3または4または5-ヘキシニルなど)、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル(たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、1または2-フルオロエチル、1または2-プロモエチル、1または2-クロロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチルなど)、ハロゲン(たとえば塩素、臭素、フッ素およびヨウ素)、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール(たとえばフェニル、ナフチルなど)、アル(低級)アルキル、たとえばフェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど)など、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ(たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど)、ヒドロキシ(低級)アルキル、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、ニトロ、前記の如きアシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ(たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、低級アルキルスルフィニル(たとえばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなど)、低級アルキルスルホニル(た

たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど)、イミノなどを挙げることができる。

【0024】好適な「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル」における「保護されたヒドロキシ」部分としては、アシル部分が先に示したものと同じものを挙げることができるアシルオキシなどを挙げることができる。好適な「複素環基」ならびに「複素環(低級)アルキル」における「複素環部分」としては、先に述べたものと同じものを挙げることができる。

【0025】好適な「脱離基」としては、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチキシなど)、アリールオキシ(たとえばフェノキシ、ナフトキシなど)、酸残基などを挙げることができる。好適な「酸残基」としては、ハロゲン(たとえば塩素、臭素、ヨウ素など)、スルホニルオキシ(たとえばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシなど)などを挙げることができる。好適な「ハロゲン」としては先に示したのと同じものを挙げることができる。目的化合物および原料化合物の製造法を以下に詳細に説明する。

#### 【0026】製造法(1)

化合物(I a)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を環化反応に付することによって製造できる。本環化反応は、実施例1に示す方法またはこれと同様の方法に従って行うことができる。

#### 【0027】製造法(2)

化合物(I b)またはその塩は、化合物(III)またはその塩を化合物(IV)またはその塩および(V)と反応させることによって製造することができる。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0028】製造法(3)

化合物(I c)またはその塩は、化合物(VI)またはその塩を環化反応に付することによって製造することができる。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、通常、無機または有機塩基、たとえばアルカリ金属(たとえばナ

トリウム、カリウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、トリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)、アルカリ金属水素化物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属(低級)アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N、N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、N、N-ジ(低級)アルキルアニリンなどの存在下で行われる。前記塩基および/または原料化合物が液状の場合、これらは溶媒として使用することもできる。

#### 【0029】製造法(4)

化合物(Ie)またはその塩は、化合物(Id)またはその塩を化合物(VII)またはその塩と反応させることによって製造することができる。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、通常、無機または有機塩基、たとえばアルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、トリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)、アルカリ金属水素化物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属(低級)アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N、N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、N、N-ジ(低級)アルキルアニリンなどの存在下で行われる。前記塩基および/または原料化合物が液状の場合、これらは溶媒として使用することもできる。

#### 【0030】製造法(A)-①

化合物(VIII)またはその塩は、化合物(III)またはその塩をジアソ化反応に付すことによって製造できる。本ジアソ化反応は、実施例1に示す方法またはこれと同様の方法に従って行われる。

#### 【0031】製造法(A)-②

化合物(II)またはその塩は、化合物(VIII)ま

たはその塩を化合物(IX)またはその塩と反応させることによって製造できる。本反応は、実施例1に示す方法またはこれと同様の方法に従って行われる。

#### 【0032】製造法(B)

化合物(VI)またはその塩は、化合物(III)またはその塩を化合物(X)またはその塩と反応させることによって製造できる。本反応は、製造例1に示す方法またはこれと同様の方法に従って行われる。

#### 【0033】製造法(C)-①

10 化合物(XII)またはその塩は、化合物(XI)またはその塩をハロゲン化反応に付すことによって製造できる。本ハロゲン化反応は、通常、慣用のハロゲン化剤、たとえばハロゲン(たとえば塩素、臭素など)、三ハロゲン化リン(たとえば三臭化リン、三塩化リンなど)、五ハロゲン化リン(たとえば五塩化リン、五臭化リンなど)、オキシ塩化リン(たとえば三塩化ホスホリル、一塩化ホスホリルなど)、ハロゲン化チオニル(たとえば塩化チオニル、臭化チオニルなど)、ハロゲン化オキサリル(たとえば塩化オキサリル、臭化オキサリルなど)などを用いて行われる。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、ベンゼン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0034】製造法(C)-②

30 化合物(III)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩を化合物(XIII)またはその塩と反応させることによって製造できる。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、加温ないし加熱下で反応は行われる。製造法(1)-(4)および(A)-(C)における目的化合物および原料化合物の好適な塩としては、化合物(I)で示したものを参照することができる。

40 【0035】この発明の新規なピラゾール誘導体(I)と医薬として許容されるその塩類はインターロイキン-1(IL-1)の産生を阻害する強力な活性を有するのでインターロイキン-1(IL-1)の産生の阻害剤として有用であり、また腫瘍壊死因子(TNF)の産生を阻害すると期待されるので腫瘍壊死因子(TNF)の産生の阻害剤と期待される。従って、新規なピラゾール誘導体(I)と医薬として許容されるその塩類はインターロイキン-1(IL-1)介在性疾患例えば慢性炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節症、な

ど)、オステオポロシス、移植による拒絶、(例えば、骨髄移植時のGVHDの予防と治療など)、喘息、敗血症性ショック、内毒素ショック、敗血症、播種性血管内凝固、各種自己免疫疾患(例えば、強直性脊椎炎、自己免疫血液疾患(例えば、溶血性貧血、再生不能貧血、純粋な赤血球貧血、特発性血小板減少症など)、全身性エリトマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾せん、特発性スプルー、自己免疫炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、多発性硬化症、原発胆汁性肝硬変、若年型糖尿病(真性糖尿病型I)、ライター症候群、非感染性ブドウ膜炎、自己免疫角膜炎(例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎など)、間隙性肺線維症、乾せん性関節炎、糸球体腎炎(例えば、ネフローゼ症候群(例えば、特発性ネフローゼ症候群、最小変化ネフロパシーなど))、癌悪液質、エイズ悪液質、解熱作用などの予防および治療に使用でき、また解熱薬としても使用できる。この発明の新規なピラゾール誘導体(I)と医薬として許容されるその塩類の有用性を示すために、ピラゾール誘導体(I)の典型的な化合物の薬理試験結果を以下に示す。

【0036】以下の試験で”実施例3”という表現は実施例3で製造した化合物を意味する。

(a) インターロイキン-1(IL-1)の産生を抑制する活性

#### 1. 試験方法

ヒト末梢血単球を湿度5%のCO<sub>2</sub>の雰囲気中において37℃で2日間、適当に希釈した試験化合物の存在下または非存在下でリボ多糖類(1μg/10<sup>4</sup>個の細胞)で刺激した。培養上澄をIL-1のエリザ(ELISA)で測定した。試験化合物はジメチルスルフォキシドで10mMに溶解し、これを血清の入らないRPMI1640で希釈して用いた。IL-1の量はサンドイッチ法を使用する市販のエリザキット(大塚アッセイ、日本)により測定した。IL-1βの検出感度は20pg/mlであった。50%の抑制(IC<sub>50</sub>)をもたらした抑制濃度は用量-反応曲線より算出した。

#### 2. 試験結果

【表1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> (M)
実施例3	2.8 × 10 <sup>-7</sup>

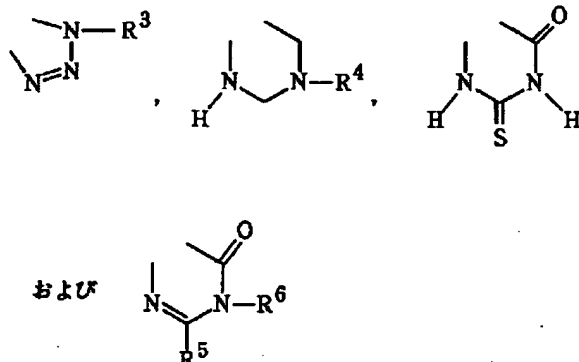
【0037】治療のための投与には、本発明の目的化合物(I)およびその医薬として許容される塩を、経口または非経口投与または外用に適した有機または無機固体または液体賦形剤などの医薬として許容される慣用の担

体と共に含有する慣用の医薬製剤の形で用いる。医薬製剤は、顆粒、カプセル剤、錠剤、糖衣錠または坐剤などの固形状であってもよく、注射、経口摂取、点眼用などの液剤、懸濁剤、乳剤などの液状であってもよい。必要ならば、上記製剤に、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他常用の添加剤などの補助剤を配合してもよい。一般には、1回量0.001mg/kg~500mg/kg、好ましくは0.01mg/kg~10mg/kgの前記有効成分を1日当り1~4回投与する。但し、前記投与量は、患者の年齢、体重および状態または投与方法に応じて増減させてもよい。目的化合物(I)の好ましい例は、以下の通りである。

【0038】R<sup>1</sup>は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル、ハロゲン、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール、アル(低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキル、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、ニトロ、アシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびイミノからなる群より選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール[より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル、ハロゲン、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール、アル(低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキル、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、ニトロ、アシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびイミノからなる群より選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル;最も好ましくはハロフェニル]、ピリジル、または

【0039】R<sup>2</sup>は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル、ハロゲン、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール、アル(低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキル、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、ニトロ、アシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびイミノからなる群より選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいア

リール [より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、モノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル、ハロゲン、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリアル、アル (低級) アルキル、カルボキシ (低級) アルキル、保護されたカルボキシ (低級) アルキル、アミノ、保護されたアミノ、ジ (低級) アルキルアミノ、ヒドロキシ (低級) アルキル、保護された \*



(式中、R<sup>3</sup> は低級アルキル基、R<sup>4</sup> はヒドロキシ (低級) アルキル基、アシルオキシ (低級) アルキル基、フェニル (低級) アルキル基、またはピリジル (低級) アルキル基、R<sup>5</sup> は低級アルキルチオ基、R<sup>6</sup> は水素またはフェニル (低級) アルキル基を意味する) から選ばれる二価の基。

【0040】以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

#### 製造例1

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジル-4-イル)ピラゾール (254mg) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に室温でエトキシカルボニルイソチオシアナート (144mg) を滴下する。一時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで結晶化して5-(N'-エトキシカルボニルチオウレイド)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール (377mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.35 (3H, t, J=6Hz), 4.30 (2H, s, J=6Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (4H, m), 8.55 (2H, d, J=4.5Hz)

#### 【0041】製造例2

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)プロパンニトリル (240mg) の三塩化ホスホリル (3ml) 溶液を100℃で15分間攪拌し、次いで減圧下蒸発操作に付す。残留物にトルエンを加え、減圧濃縮し、得られた残留物をエタノール (2ml) に溶解する。混合物にヒドラジン1水和物 (150mg) を加える。混合物を3時間還流後冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。分離する油状物をエタノールとジクロロメタンの混合物 (2:8)

\*ヒドロキシ (低級) アルキル、ニトロ、アシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびイミノからなる群より選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル; 最も好ましくはハロフェニル]、またはピリジル、Yは

【化14】

で抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後減圧濃縮する。残留物をメタノールから結晶化して、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール (110mg) を得る。

mp : >250℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.08 (2H, t, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=6Hz), 7.33 (2H, dd, J=5Hz & 9Hz), 8.42 (2H, d, J=6Hz)

#### 【0042】製造例3

2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパンニトリル (10g)、ヒドラジン1水和物 (2.4ml) および酢酸 (5.2ml) の無水ベンゼン (100ml) 中混合物を4時間還流する。反応混合物を冷却し、3N塩酸 (80ml × 3) で抽出する。抽出物を減圧濃縮して100mlとし、溶液をアンモニア水で中性とする。析出固形物を集め、水洗後、乾燥して、5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)ピラゾール (2.02g) を得る。

mp : 116-118℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz), 7.25 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.38 (2H, d, J=6Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz)

#### 【0043】実施例1

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール (254mg) と濃塩酸 (1.3ml) の水溶液 (5ml) に亜硝酸ナトリウム (76mg) の水溶液 (0.4ml) を氷冷しながら加える。混合物を30分間5℃で攪拌して、その溶液にジクロロメタン (5ml) と水層のpHが8になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。そして、その溶

液に40%メチルアミン水溶液(1.2ml)を加える。30分後、沈澱物を収集しジクロロメタンと水で洗浄する。乾燥した沈澱物のジクロロメタン溶液(10ml)に酢酸鉛(Ⅰ-V)(443mg)を氷冷しながら加える。混合物を5℃で30分間攪拌して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。セライトで濾過した後有機層を分別して、乾燥し、減圧濃縮する。残渣をエタノールで結晶化して、6-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-3H-ピラゾロ[1,5-d]テトラゾール(70mg)を得る。

mp: 172-174℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.55 (3H, s), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (2H, dd, J=2, 5Hz), 7.60 (2H, ddd, J=2, 6, 9Hz), 8.50 (2H, dd, J=2, 5Hz)

#### 【0044】実施例2

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

7-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-6-(ピリジン-4-イル)-3H-ピラゾロ[1,5-d]テトラゾール

mp: 170-174℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.50 (3H, s), 7.10 (2H, t, J=9Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 8.65 (2H, dd, J=2, 6Hz)

#### 【0045】実施例3

エタノールアミン(18mg)と37%ホルムアルデヒド水溶液(0.06ml)のメタノール溶液(5ml)に室温で5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール(50mg)のメタノール(1ml)とテトラヒドロフラン(1ml)の混合溶液の懸濁液を加える。その混合物を2時間攪拌して、減圧濃縮する。残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ジクロロメタン/メタノール: 10/1)で精製して得られた油状物をジエチルエーテルで結晶化して7-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(30mg)を得る。

mp: 178-183℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.70 (2H, t, J=6Hz), 3.60 (2H, q, J=6Hz), 4.15 (2H, d, J=5Hz), 4.60 (1H, t, J=6Hz), 5.05 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=5Hz), 7.10 (2H, dd, J=2, 6Hz), 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.35 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.40 (2H, dd, J=2, 6Hz)

#### 【0046】実施例4

実施例3と同様にして下記化合物を得る。

(1) 3-ベンジル-7-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン

mp: 198-210℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.90 (2H, s), 4.15 (2H, d, J=4Hz),

5.10 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=4Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

(2) 7-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)メチル-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン

mp: 213-215℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.90 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=4Hz), 5.10 (2H, s), 6.70 (1H, t, J=4Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.80 (1H, td, J=2, 7Hz), 8.40 (2H, dd, J=2, 6Hz), 8.50 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.60 (1H, d, J=2Hz)

#### 【0047】実施例5

5-(N'-エトキシカルボニルチオウレイド)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール(367mg)と2N水酸化ナトリウム水溶液との混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を1N塩酸で中和して、分離した固体を集め、熱エタノールで洗浄して7-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-チオキソピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(180mg)を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.50 (2H, dd, J=6, 9Hz), 7.70 (2H, d, J=6Hz), 8.60 (2H, d, J=6Hz)

#### 【0048】実施例6

7-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-チオキソピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(170mg)と水酸化ナトリウム水溶液[水(0.5ml)中40mg]のエタノール(3ml)溶液の混合物に、メチルヨード(71mg)を氷冷しながら加える。混合物を30分間攪拌して、分離した固体を集め、エタノールで洗浄し、3,4-ジヒドロ-7-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチオ-4-オキソ-8-(ピリジン-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(130mg)を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.40 (3H, s), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=2, 6Hz), 7.55 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.40 (2H, dd, J=2, 6Hz)

#### 【0049】実施例7

3,4-ジヒドロ-7-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチオ-4-オキソ-8-(ピリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(120mg)、ベンジルプロミド(70mg)と炭酸カリウム(70mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)の混合物を2時間室温で攪拌する。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、粗結晶を得る。その結晶をジクロロメタンとエタノールの混合物で洗浄し、3,4-ジヒドロ-3-ベンジル-7-(4-フルオロフェ

21

ニル) -2-メチルチオ-4-オキソ-8-(ピリジン  
-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] -1, 3, 5-ト  
リアジン (64mg) を得る。

mp : >260℃

22

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.50 (3H, s), 5.00 (2H, s), 7.30-  
7.50 (7H, m), 7.60 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.05 (2H, d, J=6H  
z), 8.75 (2H, d, J=6Hz)

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A61K 31/53

識別記号

ABE

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

(72) 発明者 阿部 義人

茨城県つくば市松代2-25-10-302

(72) 発明者 田中 洋和

茨城県土浦市乙戸南1-4-8